

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(ehem. Direktor: Prof. Dr. med. C. Korth)

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
LANGZEITBEHANDLUNG INFARKTKRANKER
MIT ANTIKOAGULANTIEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Reinhold Ruß
aus Baunach

1975

**Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(ehem. Direktor: Prof. Dr. med. C. Korth)**

**KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
LANGZEITBEHANDLUNG INFARKTKRANKER
MIT ANTIKOAGULANTIEN**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

**vorgelegt von
Reinhold Ruß
aus Baunach**

gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen - Nürnberg



DEKAN: Prof. Dr. med. E. Rügheimer

REFERENT: Prof. Dr. med. C. Korth

Tag der mündlichen Prüfung: 4. August 1975

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
KRANKENGUT und METHODIK	6
Klinische Merkmale und Altersverteilung	7
Durchführung und Überwachung der Antikoagulantien-Behandlung	8
Zusammenstellung von Vergleichsgruppen	9
Beurteilung der Antikoagulantien-Behandlung	10
Behandlungs- und Beobachtungszeiten	12
ERGEBNISSE	15
DISKUSSION	28
ZUSAMMENFASSUNG	42
LITERATURVERZEICHNIS	45

E I N L E I T U N G

Im Therapieplan des frischen Myokardinfarktes nimmt die Antikoagulantien-Behandlung neben der fibrinolytischen Therapie heute ihren festen Platz ein. Im Gegensatz zur Behandlung mit Streptokinase, die zudem auf Grund des eng begrenzten Zeitraumes ihres sinnvollen Einsatzes nur in einer bestimmten Anzahl von Fällen zur Anwendung kommen kann, handelt es sich bei der Verabreichung von Heparin oder Cumarinderivaten allerdings nicht um ein therapeutisches Vorgehen im eigentlichen Sinne. Vielmehr stellt sie eine prophylaktische Maßnahme dar, deren Bedeutung für die Behandlung des Herzinfarktes im akuten oder subakuten Stadium darin besteht, der Bildung von Herzwandthromben und dem retrograden Wachstum von Appositionsthromben am Ort des Koronarverschlusses entgegenzuwirken sowie der Gefahr herzferner thrombembolischer Komplikationen vorzubeugen. Daß mit einer Reduktion dieser Komplikationen auch die Infarktletalität signifikant gesenkt wird, läßt sich aus zahlreichen Untersuchungen belegen (1, 19, 27, 28, 31, 35).

Die Langzeitbehandlung Infarktkranker mit Antikoagulantien dagegen wird mit dem Ziel der Rezidivprophylaxe durchgeführt; und dies geschieht aus der Annahme heraus, daß der überwiegenden Anzahl aller Myokardinfarkte ursächlich ein thrombotischer Verschuß der Koronararterien vorausgeht. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse autopsischer Untersuchungen zur Pathogenese des Herzinfarktes, so findet man bei den einzelnen Autoren sehr unterschiedliche Angaben - sie schwanken zwischen 9 % und 95 % - über die Häufigkeit von Koronarthrombosen im Zusammenhang mit einem Herzinfarkt (4, 7, 8, 9, 27, 29). So ist es zu verstehen, daß nach nahezu 30-jähriger klinischer Anwendung immer noch widersprüchliche Ansichten über die Effektivität der Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien vertreten und immer wieder

auch Untersuchungsergebnisse veröffentlicht werden, die sie in Zweifel ziehen (14, 15, 30, 33, 34). Denn unter pathologisch-anatomischen Voraussetzungen, die offenbar sehr uneinheitlich und zudem auf Grund des klinischen Bildes und des Verlaufes der einzelnen Herzinfarkte in vivo nicht zu objektivieren sind, erscheint es auch bei exakter Planung entsprechender Untersuchungsreihen praktisch unmöglich zu sein, aus dem Krankengut einer Klinik, etwa im Rahmen einer Doppelblindstudie, Kontrollgruppen zusammenzustellen, für die im Hinblick auf eine sinnvolle Rezidivprophylaxe mit Antikoagulantien vergleichbare Ausgangsbedingungen herrschen.

Bei der Erfolgsbeurteilung der Antikoagulantien-Langzeitprophylaxe sind wir daher im wesentlichen auch heute noch auf die Erfahrungswerte angewiesen, die bei der klinischen Anwendung dieses Behandlungsverfahrens gewonnen werden. An der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Erlangen werden seit 1962 Patienten nach einem Herzinfarkt mit Antikoagulantien behandelt, und die dabei erzielten Behandlungsergebnisse sollen in der vorliegenden Arbeit an Hand katamnestischer Untersuchungen aufgezeigt und als Beitrag zu dem strittigen Problem zur Diskussion gestellt werden.

K R A N K E N G U T u n d M E T H O D I K

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen stammen von 104 männlichen Infarktpatienten, die im Verlaufe der letzten 12 Jahre mit Antikoagulantien behandelt wurden. Aus der Gesamtzahl aller behandelten Patienten wurde für die vorliegende Studie ausschließlich diejenigen ausgewählt, die im akuten Stadium nach dem Myokardinfarkt auf der Bettenstation der Medi-

zinischen Poliklinik behandelt und anschließend, nach durchschnittlich vier- bis fünfwöchigem stationären Aufenthalt, von der Ambulanz der Poliklinik kontinuierlich weiter betreut wurden. Als kürzeste Dauer einer Langzeitbehandlung wurde ein Zeitraum von vier Monaten angesetzt, sodaß in die untersuchte Gruppe nur Patienten einbezogen wurden, die mindestens für diese Zeit oder länger mit Antikoagulantien behandelt wurden.

Klinische Merkmale und Altersverteilung

Die Diagnose des Herzinfarktes, im akuten Stadium auf Grund der Anamnese sowie der klinischen Symptomatik und Semiotik gestellt, ist in jedem Falle durch die elektrokardiographische Verlaufsbeobachtung und die Kontrolle der für die Infarktdiagnostik relevanten Enzymaktivitäten im Serum gesichert. Beurteilt nach den Veränderungen im EKG erlitten 77 der 104 Patienten einen transmuralen Infarkt, bei den restlichen 27 Patienten handelte es sich um einen Teil- oder Innenschichtinfarkt (Tab.I).

INFARKT- AUSDEINUNG	Teilschichtinfarkte: 27 Patienten	transm. Infarkte: 77 Patienten
ALTERS- VERTEILUNG	unter 55 Jahre: 48 Patienten	über 55 Jahre: 56 Patienten
INFARKT- RISIKO	ohne Risikofaktoren: 44 Pat. (= 42,3 %)	mit Risikofaktoren: 60 Pat. (= 57,7 %)

Tabelle I : Klassifizierung des Patientenkollektivs im Hinblick auf den Schweregrad des durchgemachten Infarktes, das Alter zum Zeitpunkt des Infarkteintrittes sowie das Infarktrisiko

Zum Zeitpunkt des ersten Infarktes waren die Patienten im Durchschnitt 55,6 Jahre alt; das Alter des jüngsten Patienten betrug 33, das des ältesten 75 Jahre. Die Altersverteilung des Patientenkollektivs in 5-Jahres-Gruppen zeigte den Gipfel der Infarkthäufigkeit in der zweiten Hälfte des 6. Lebensjahrzehntes. Für die altersabhängige Erfolgsbeurteilung der Antikoagulantien-Behandlung wurden daher zwei Altersklassen mit dem 55. Lebensjahr als Grenzwert gebildet: die jüngere Gruppe bestand aus 40 Patienten, 56 Patienten dagegen waren älter als 55 Jahre (Tab. 1).

Bei 44 Patienten fanden sich weder zum Zeitpunkt des akuten Infarktes noch im weiteren Verlauf der Behandlung Erkrankungen oder praeklinische Befunde wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinaemie oder Hyperurikaemie, die als "koronare Risikofaktoren" die Progredienz der koronaren Herzerkrankung und damit die prospektive Reinfarktinzidenz mitbestimmen. Die übrigen 60 Patienten dagegen waren mit mindestens einem ($n = 41$) oder mehreren ($n = 19$) der genannten Risikofaktoren behaftet (Tab. I). Rauchgewohnheiten und körperliche Aktivität der einzelnen Patienten konnten im Rahmen der vorliegenden katamnestischen Studie nicht mit der notwendigen Sicherheit erfaßt werden und mußten infolgedessen im Ergebnis unberücksichtigt bleiben.

Durchführung und Überwachung der Antikoagulantien-Behandlung

Die Auswahl der einzelnen Infarktpatienten für die Behandlung mit Antikoagulantien geschah auf der Basis des klinischen Kontrollmonitors, während das Alter weitgehend unberücksichtigt blieb; zudem wurden die erforderliche Einsicht und Bereitschaft der Patienten zur Mitarbeit und die Möglichkeit der regelmäßigen Überwachung zur Voraussetzung der Langzeitbehandlung gemacht.

Die gerinnungshemmende Therapie wurde bei allen Patienten im Stadium des akuten Infarktes als kombinierte Antikoagulantien-Behandlung eingeleitet: synchron mit der Heparin-Behandlung (LIQUEMER^R), die in der Regel drei Tage lang durchgeführt wurde, wurde mit der Verabreichung von Phenprocoumon (MARCUMAR^R) begonnen. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis an Phenprocoumon betrug 3 mg pro Tag, im Einzelfall schwankte die Tagesdosis zwischen 1,5 und 6 mg.

Die Anwendung von Phenprocoumon, das als langwirkendes Cumarinderivat eine ausgeprägte Kontinuität in der Intensität der Gerinnungshemmung bewirkt, ermöglichte mit Ausnahme der initialen Phase der Behandlung zweiwöchige Abstände in der Überwachung der Gerinnungswerte; in einzelnen Fällen konnten Patienten in drei- bis vierwöchigen Intervallen zu den kontrolluntersuchungen einbestellt werden. Die Überwachung der Gerinnungshemmung erfolgte mit der für die Anwendung von Cumarinderivaten obligaten Thromboplastinzeitbestimmung nach QUICK aus dem Citratplasma; als Thrombokinas-Reagenz wurde Thromboplastinlösung - ROCHE^R verwendet.

Zusammenstellung von Vergleichsgruppen

Für die vorliegende katamnestische Studie steht eine unmittelbar vergleichbare Gruppe von Infarktpatienten ohne gerinnungshemmende Behandlung nicht zur Verfügung. Zur Beurteilung der Effektivität der Antikoagulantien-Behandlung sollen daher zunächst innerhalb des gesamten behandelten Kollektivs zwei Gruppen mit qualitativ unterschiedlicher Einstellung der gerinnungshemmenden Behandlung einander gegenübergestellt werden und Reinfarktrate sowie Rezidivletalität in diesen beiden Gruppen miteinander verglichen werden. Eine weitere Möglichkeit, ohne echtes Vergleichskollektiv eine Aussage über den Nutzen der Behandlung mit Antikoagulantien bei Infarktkranken zu machen, besteht

darin, nach dem Vorschlag von ELSON (43) eine sogenannte "Pseudo-Kontrollgruppe" zu bilden; sie setzt sich aus Patienten zusammen, bei denen die Antikoagulantien-Behandlung vorzeitig abgesetzt wurde und die anschließend behandlungsfrei weiter beobachtet werden konnten. Die Zusammenstellung der genannten Vergleichsgruppen ergibt sich aus der qualitativen Beurteilung der Gerinnungshemmenden Behandlung sowie den unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten, wie sie im Folgenden zusammengefaßt sind:

Beurteilung der Antikoagulantien-Behandlung

Unter der oben angegebenen Behandlung mit Phenprocoumon ergaben etwa 2/3 aller Kontrolluntersuchungen eine optimale Einstellung der Gerinnungshemmung (Abb. 1). Von 3730 Einzeluntersuchungen, die im Verlaufe von drei Jahren durchgeführt und als Stichprobe herangezogen wurden, ergaben 2338 (= 62,6 %) einen QUICK-Wert zwischen 15 und 30 %; bei 1092 Untersuchungen (= 29,3 %) lag der QUICK-Wert zwischen 31 und 40 %, und nur in 278 Fällen (= 7,5 %) fand sich eine vollkommen unzureichende Verzögerung der Blutgerinnbarkeit mit einem QUICK-Wert von über 40 % des Normalwertes. Andererseits fanden sich im Verlaufe dieser drei Jahre bei 22 Untersuchungen (= 0,6 %) QUICK-Werte unter 15 % des Normalwertes, so daß die Dosis an Phenprocoumon vorübergehend reduziert werden mußte.

Der im Vergleich zu anderen Autoren relativ gering erscheinende Anteil von nur 62,6 % optimaler QUICK-Werte im therapeutisch anzustrebenden Bereich zwischen 15 und 30 % des Normalwertes kommt dadurch zustande, daß in diesem Ergebnis auch die Werte einzelner Patienten während der Einstellungsphase enthalten sind; ferner sind dabei Kontrollwerte von Patienten mit berücksichtigt, die nur schwer oder gar nicht auf die gewünschte Gerinnungshemmung einzustellen waren und deshalb zum Teil vorzeitig von der Behandlung mit Phenprocoumon wieder abgesetzt werden mußten (vgl. Tab. II).

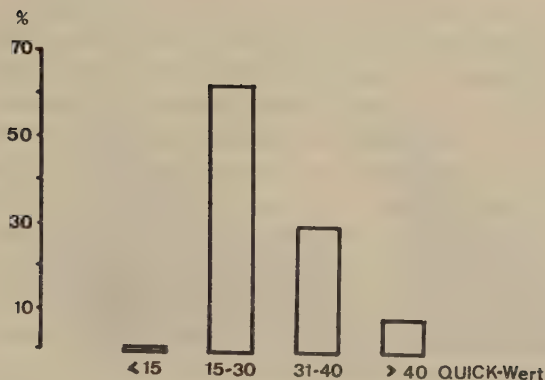


Abbildung 1

Eine Stichprobe von 3730 Einzeluntersuchungen ergab für das Gesamtkollektiv einen Anteil von 62,6 % optimaler QUICK-Werte im therapeutisch anzustrebenden Bereich zwischen 15 und 30 %

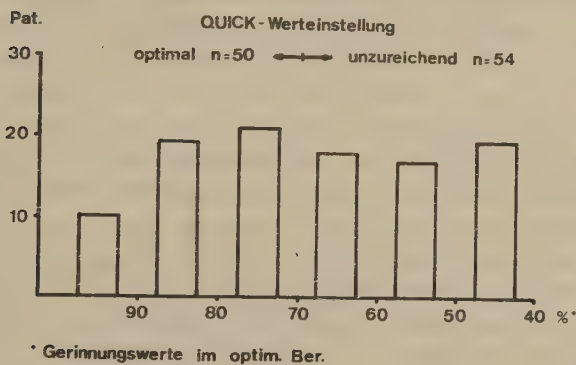


Abbildung 2

Relative Häufigkeit optimaler QUICK-Werte in 10 %-Gruppen; nur 50 Patienten weisen mehr als 70 % aller Werte im geforderten Bereich zwischen 15 und 30 % des Normalwertes auf

Die individuelle Einstellung der Antikoagulantien-Behandlung wurde für jeden einzelnen Patienten aus der relativen Häufigkeit der bei ihm festgestellten optimalen QUICK-Werte bestimmt. Dazu wurden die Kontrolluntersuchungen während der gesamten Behandlungszeit oder, bei längerer Behandlungsdauer, während eines Zeitraumes von wenigstens drei Jahren herangezogen. Da hierbei ebenfalls die Kontrollwerte der initialen Behandlungsphase mit ausgewertet wurden, konnte für alle Patienten mit mindestens 70 % aller QUICK-Werte im Bereich zwischen 15 und 30 % eine optimale Einstellung der gerinnungsnehmenden Behandlung angenommen werden. Dieser Qualifizierung entsprachen 40,1 % ($n = 50$) aller untersuchten Patienten, während bei 54 Patienten (= 51,9 %) auf Grund des geringeren Anteiles an QUICK-Werten im geforderten Bereich bei der Beurteilung der Ergebnisse von einer weniger guten oder unzureichenden Antikoagulation ausgegangen werden mußte (Abb. 2).

Behandlungs- und Beobachtungszeiten

Während des Beobachtungszeitraumes von Juni 1962 bis April 1972 wurden die 104 Patienten insgesamt 4947 Monate (412 Jahre) mit Phenprocoumon behandelt. Bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 47,6 Monaten (4 Jahre) betrugen die Behandlungszeiten für den einzelnen Patienten minimal vier und maximal 108 Monate (= 9 Jahre). Die individuellen Behandlungszeiten sind in Abbildung 3 graphisch dargestellt und dabei in zwei unterschiedliche Gruppen aufgeteilt: Die erste Gruppe (a) umfaßt 60 Patienten, die entweder im April 1972 noch in Behandlung standen ($n = 49$) oder unter der Behandlung mit Phenprocoumon verstorben sind ($n = 11$); in der zweiten Gruppe (b) sind diejenigen Patienten zusammengefaßt, bei denen während des Beobachtungszeitraumes die gerinnungshemmende Behandlung vorzeitig abgesetzt wurde ($n = 44$).

Die Gründe, die bei diesen 44 Patienten zum Abbruch der Behandlung führten, sind in Tabelle II wiedergegeben:

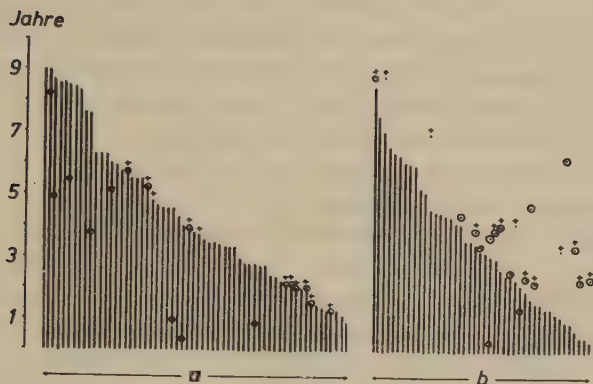


Abbildung 3

Die individuellen Behandlungszeiten (senkrechte Linien) schwanken zwischen 4 und 108 Monaten. Die unter a zusammengefaßten Patienten wurden bis zum Tode bzw. bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes behandelt, während bei der zweiten Gruppe (b) die gerinnungshemmende Behandlung vorzeitig abgebrochen wurde. Die behandlungsfreien Zeiten der Gruppe b sind aus Gründen der besseren Übersicht nicht dargestellt.

o = Reinfarkt; † = im Gefolge des Reinfarktes verstorben;
+ = verstorben

Auf eigenen Wunsch	20 Patienten
Mangelhafte QUICK-Werteinstellung	16 Patienten
Kontraindikationen der AK-Behandlung aus interkurrenten Erkrankungen	5 Patienten
Komplikationen der AK-Behandlung	3 Patienten

Tabelle II: Aufstellung der Gründe, die bei 44 Patienten zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führten

Wie die Übersicht (Tab. II) zeigt, waren in der überwiegenden Anzahl der Fälle der Wunsch des einzelnen Patienten ($n = 20$) oder eine ungenügende QUICK-Werteinstellung ($n = 16$), die wiederum in den meisten Fällen eine Folge der mangelhaften Mitarbeit der Patienten war, dafür entscheidend, daß die Behandlung mit Phenprocoumon nicht weiter fortgesetzt wurde. In fünf Fällen traten Zweiterkrankungen auf, die eine Weiterführung der Behandlung mit Antikoagulantien unmöglich machten: Bei zwei Patienten handelte es sich dabei um eine "primär chronische Polyarthrititis", deren medikamentöse Behandlung zu erheblichen Schwierigkeiten in der QUICK-Werteinstellung führte; bei einem Patienten trat ein "Ulkus ventrikuli" auf, ein weiterer Patient erkrankte an einer "Hepatitis" und ein Patient schließlich erlitt einen "apoplektischen Insult", so daß auch in diesen Fällen eine Fortsetzung der gerinnungshemmenden Behandlung nicht mehr zu vertreten war. Nur bei drei Patienten traten im Gefolge der Antikoagulantien-Behandlung so schwerwiegende Komplikationen auf (vgl. Tab. X), daß ebenfalls eine Weiterführung der Behandlung mit Phenprocoumon kontraindiziert war.

Nachdem sie insgesamt 1391 Monate (im Durchschnitt 31,4 Monate) mit Phenprocoumon behandelt worden waren, konnten die 44 Patienten der Gruppe b nach Abbruch der Behandlung bis April 1972 noch weitere 1915 Monate (im Durchschnitt 43,5 Monate) behandlungsfrei weiter beobachtet werden; während des behandlungsfreien Beobachtungszeitraumes können sie als Vergleichskollektiv herangezogen werden und bilden so in vorliegender Studie die oben genannte "Pseude-Kontrollgruppe".

Als Kriterien für die Erfolgsbeurteilung der Antikoagulantien-Behandlung wurden im Folgenden sowohl die absolute als auch die relative Häufigkeit an Myokardinfarkten sowie die Rezidivletalität im Gesamtkollektiv aller behandelten Patienten und in den einzelnen zu vergleichenden Gruppen bestimmt und einander gegenüber-

gestellt. Auf eine statistische Auswertung der Ergebnisse mußte auf Grund der relativ geringen Anzahl an untersuchten Patienten verzichtet werden.

ERGEBNISSE

1. Im Verlaufe der gesamten Beobachtungszeit erlitten 19 der 104 Patienten unter der Behandlung mit Phenprocoumon einen Reinfarkt; dies bedeutet eine Rezidivhäufigkeit von 18,3 %. Neun von diesen 19 Patienten sind in unmittelbarem zeitlichen und ursächlichen Zusammenhang mit dem Infarktrezidiv verstorben, so daß sich eine Rezidivletalität von 47,3 % ergibt (Tab. III, vgl. Abb. 3). Bei zwei weiteren Patienten, die während der Behandlung mit Antikoagulantien verstorben sind, trat der Tod nicht als unmittelbare Folge der koronaren Herkrankung auf: Ein Patient verstarb nach einem apoplektischen Insult und bei dem zweiten Patienten trat im Gefolge eines schweren Verkehrsunfalles eine tödliche Nierenblutung auf.

	Gesamt- kollektiv	davon Reinfarkte	davon verstorben
Anzahl der Pat.	104	19 (= 18,3 %)	9 (= 47,3 %)
Alter z. Zeitp.d. ersten Infarktes	55,6 J.	58,7 J.	61,9 J.
Anteil an Risikopatienten	57,7 %	52,6 %	33,3 %

Tabelle III: Reinfarkte und Rezidivletalität unter der Behandlung mit Antikoagulantien; die von einem Reinfarkt betroffenen Patienten sind im Durchschnitt älter als das Gesamtkollektiv, weisen aber in geringerem Umfange "koronare Risikofaktoren" auf

2. Wie Tabelle III weiter erkennen läßt, waren von einem Reinfarkt vorwiegend ältere Patienten betroffen; das Alter dieser Patienten war im Durchschnitt um drei Jahre höher als es dem Gesamtkollektiv entsprach. Noch ausgeprägter war der Altersunterschied für die neun nach dem Reinfarkt verstorbenen Patienten (Durchschnittsalter 61,9 Jahre), unter ihnen befand sich nur ein Patient aus der Gruppe der unter 55-jährigen Patienten.

3. Ein überraschendes Ergebnis zeigt Tabelle III hinsichtlich des Infarkttrisikos: Während im Gesamtkollektiv 57,7 % aller Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren behaftet waren (vgl. Tab. I), betrug der Anteil an Risikopatienten unter den Reinfarkten nur 52,6 %; und unter den Patienten, die im Gefolge des Reinfarktes verstorben sind, wiesen sogar nur 33,3 % die genannten Risikofaktoren auf. Dieses Ergebnis ist, wie die altersdifferenzierte Aufstellung in Tabelle IV zeigt, mit nur einer Einschränkung vom Alter der Patienten unabhängig:

Während die Rezidivletalität für die Patienten ohne "koronare Risikofaktoren" in beiden Altersgruppen deutlich höher lag als für diejenigen Patienten, bei denen im Verlaufe der Behandlung diese Risikofaktoren festzustellen waren, läßt die Reinfarktrate diese Beziehung nur in der Gruppe der jüngeren Patienten erkennen (Tab. IV).

4. Der Vergleich zwischen den 50 Patienten mit einer optimalen QUICK-Werteinstellung und der Gruppe von 54 Patienten, deren gerinnungsstimmende Behandlung als unzureichend bezeichnet werden mußte (vgl. Abb. 2), ergab zunächst keinerlei Unterschiede hinsichtlich Reinfarktrate und Rezidivletalität in Abhängigkeit von der Qualität der durchgeführten Antikoagulantien-Behandlung (Tab. V).

	Anzahl	Reinfarkt- rate	Rezidiv- letalität
<u>Patienten unter 55</u>			
mit Risikofaktoren	30	10,0 %	0,0 %
ohne Risikofaktoren	18	16,6 %	33,3 %
<u>Patienten über 55</u>			
mit Risikofaktoren	30	23,3 %	42,8 %
ohne Risikofaktoren	26	23,1 %	33,3 %

Tabelle IV: Reinfarktrate und Rezidivletalität unter der Behandlung mit Antikoagulantien in zwei verschiedenen Altersgruppen in Abhängigkeit vom "Infarktrisiko"

	optimal eingest. Patienten	unzureichend eingest. Patienten
Anzahl	50	54
Alter	57,1 Jahre	54,2 Jahre
Risikopatienten	58,0 %	57,4 %
Reinfarktrate	18,0 %	18,5 %
Rezidivletalität	44,4 %	50,0 %

Tabelle V: Reinfarkte und Rezidivletalität in Abhängigkeit von der Qualität der durchgeführten Antikoagulationstherapie; ohne Berücksichtigung der Altersdifferenz ist in dieser Hinsicht zunächst kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen

Die Angaben der Tabelle V lassen jedoch erkennen, daß zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Qualität der Antikoagulation auch ein Altersunterschied von mehr als drei Jahren bestand, der dadurch zustande kam, daß gerade in der optimal eingestellten Gruppe mehr Patienten in höherem Lebensalter vertreten waren. Nachdem wir früher schon festgestellt haben, daß vorwiegend ältere Patienten von einem Reinfarkt betroffen waren (vgl. Tab. III), haben wir schon auf Grund der Altersdifferenz, und unabhängig von der Qualität der gerinnungshemmenden Behandlung, eine unterschiedliche Reinfarktrate und insbesondere auch Rezidivletalität für die beiden Gruppen zu erwarten, so daß ihr Alter bei der Beurteilung des Ergebnisses in Tabelle V mit berücksichtigt werden muß. - Für die "koronaren Risikofaktoren" besteht diese Notwendigkeit nicht, da die beiden Gruppen, wie Tabelle V zeigt, in dieser Hinsicht voll vergleichbar sind. - Der Einfluß der QUICK-Werteinstellung auf die Effektivität der Antikoagulantien-Behandlung soll daher in der jüngeren und der älteren Patientengruppe (vgl. Tab. I) getrennt betrachtet werden.

Aus der Gegenüberstellung der auf diese Weise differenzierten Kollektive ist, wie Tabelle VI zeigt, zu entnehmen, daß innerhalb der beiden Altersgruppen die Patienten mit optimaler und diejenigen mit unzureichender Einstellung der gerinnungshemmenden Behandlung vom Alter her nun miteinander verglichen werden können. Hinsichtlich der Behandlungsdauer sind die Voraussetzungen jedoch uneinheitlich, nachdem insbesondere die älteren Patienten mit durchschnittlich 4,7 (optimal eingestellt) und 2,7 Jahren (unzureichend eingestellt) über sehr unterschiedlich lange Zeiten mit Phenprocoumon behandelt wurden. Da ein echter Vergleich der Ergebnisse aber nur dann möglich ist, wenn diesen einheitliche Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiten zu Grunde liegen, sollen zusätzlich die Reinfarktraten pro Jahr Behandlungsdauer bestimmt und einander gegenübergestellt werden. Unter diesen Voraussetzungen kommen wir zu folgenden Ergebnissen (Tab. VI):

	Alter	Behandl. Dauer	Reinfarkt- rate und Rezidiv- letalität	Reinfarkt- rate pro Behandl.- Dauer
<u>Patienten</u> <u>unter 55 Jahren</u>				
optimal eingest. (n = 18)	48,8 J.	4,5 J.	5,5 % - 0 %	1,2 %
unzureichend eing. (n = 30)	48,1 J.	3,7 J.	16,6 % - 20 %	4,6 %
<u>Patienten</u> <u>über 55 Jahre</u>				
optimal eingest. (n = 32)	61,7 J.	4,7 J.	25,0 % - 50 %	5,2 %
unzureichend eing. (n = 24)	61,3 J.	2,7 J.	20,8 % - 80 %	7,2 %

Tabelle VI: Reinfarktrate und Rezidivletalität in Abhängigkeit von der Qualität der Antikoagulation in zwei unterschiedlichen Altersgruppen und unter Berücksichtigung der verschieden langen Behandlungszeiten

In der Gruppe der jüngeren Patienten ist die protektive Wirkung einer konsequent durchgeführten Antikoagulation auf die Rezidivneigung Infarktkranker unmittelbar festzustellen: unter optimaler Einstellung der Gerinnungshemmung betrug die Häufigkeit an Reinfarkten mit 5,5 % nur ein Drittel der Rezidivrate unter unzureichender QUICK-Werteinstellung (16,6 %). Hinsichtlich der Rezidivletalität erscheint das Ergebnis mit 0 % gegenüber 20 % noch eindrucksvoller; eine entscheidende Aussage kann hier jedoch nicht gemacht werden, da in der gesamten Gruppe der unter 55-jährigen Patienten nur einer verstorben ist.

Bei älteren Patienten dagegen ist der Erfolg einer unter günstigsten Bedingungen betriebenen Reinfarktprophylaxe mit Antikoagulantien zunächst nur an einer Reduktion der Rezidivletalität (50 % bei optimaler, 80 % bei unzureichender Antikoagulation) nachzuweisen, während die Incidenz an Reinfarkten in dieser Altersgruppe davon scheinbar unbeeinflusst blieb. Werden jedoch die unterschiedlich langen Behandlungszeiten mit berücksichtigt und die Ergebnisse auf eine einheitliche Behandlungsdauer (ein Jahr) bezogen, so wird deutlich, daß auch in der Gruppe mit höherem Durchschnittsalter bei unzureichender Antikoagulation die jährliche Reinfarktrate mit 7,2 % um etwa 40 % höher liegt als in der entsprechenden Vergleichsgruppe (5,2 %); in der jüngeren Patientengruppe ist das Ergebnis unter diesen Voraussetzungen entsprechend der oben gemachten Feststellung mit 4,6 % bzw. 1,2 % noch wesentlich deutlicher ausgeprägt (Tab. VI).

5. Als Maß für den positiven Effekt einer sinnvoll durchgeführten Antikoagulantien-Behandlung haben die Zeiträume zu gelten, in denen die Patienten der einzelnen Vergleichsgruppen nach dem ersten Infarkt rezidivfrei waren. Für die 19 Patienten, die unter der Behandlung mit Phenprocoumon einen Reinfarkt erlitten, betrug das rezidivfreie Intervall unter optimaler WBC-Werteinstellung ($n = 9$) im Mittel 42,8 Monate, während bei unzureichender gerinnungshemmender Behandlung ($n = 10$) im Durchschnitt nur 31,3 Monate vergingen, bis ein Reinfarkt auftrat. Für alle Patienten jeder dieser beiden Gruppen bedeutet dies eine durchschnittliche rezidivfreie Zeit von 52,5 Monaten unter optimaler und von nur 36,6 Monaten unter mangelhafter Einstellung der Gerinnungshemmung. Bei Differenzierung in zwei Altersgruppen zeigt sich, daß vor allem bei den älteren Patienten die unzureichend durchgeführte Antikoagulantien-Behandlung eine erhebliche Verkürzung des rezidivfreien Intervalles be-

wirkte; es betrug bei diesen Patienten mit 31 Monaten nur etwa zwei Drittel der Zeit, die unter optimaler Antikoagulation bis zum Auftreten eines Reinfarktes im Durchschnitt verging (52,5 Monate). Aber auch in der Gruppe der jüngeren Patienten ist mit einer Reduktion der rezidivfreien Zeit von 52,8 auf 41,2 Monate die nachteilige Wirkung der qualitativ unzulänglichen Antikoagulantien-Behandlung deutlich ausgeprägt (Tab. VII).

	<u>Rezidivfreie Intervalle</u>	
	bei optimaler Einstellung	bei unzureichen- der Einstellung
Gesamtkollektiv	52,5 Monate	36,6 Monate
Patienten unter 55 J.	52,8 Monate	41,2 Monate
Patienten über 55 J.	52,2 Monate	31,0 Monate

Tabelle VII: Durchschnittliche rezidivfreie Zeiten in Abhängigkeit von der Qualität der Antikoagulation für das Gesamtkollektiv sowie zwei unterschiedliche Altersgruppen

Dieses Ergebnis drückt sich auch im unterschiedlich steilen Anstieg der kumulativen Reinfarktrate - sie gibt die relative Häufigkeit an Reinfarkten mit fortschreitender Behandlungsdauer an - in den beiden Patientengruppen aus. Wie Abbildung 4 zeigt, nimmt die Reinfarkthäufigkeit unter optimal durchgeführter gerinnungshemmender Behandlung insbesondere in den ersten 3 1/2 Jahren der Behandlung wesentlich langsamer zu als in der Gruppe der unzureichend eingestellten Patienten; in der Folgezeit nähern sich die Werte beider Gruppen einander, bleiben jedoch für die gut eingestellten Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes unter den Werten der Vergleichsgruppe mit mangelhafter QUICK-Werteinstellung.

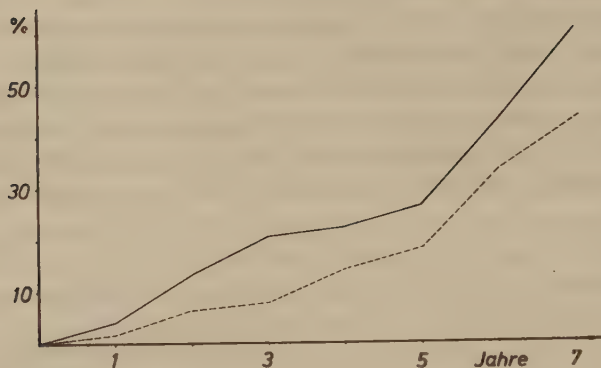


Abbildung 4

Kurven der kumulativen Reinfarkttraten für die Patienten der optimal (----) und der unzureichend (____) eingestellten Gruppe

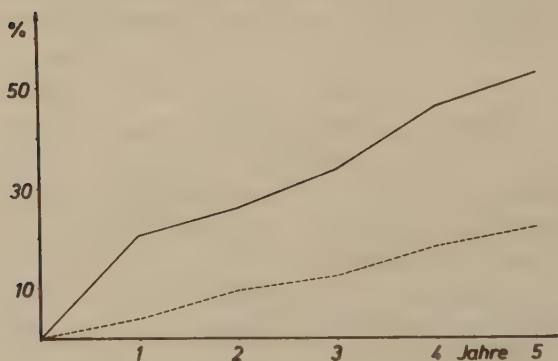


Abbildung 5

Kurven der kumulativen Reinfarkttraten für die Patienten unter Behandlung mit Phenprocoumon (----) und die "Pseudokontrollgruppe" (____)

6. Die 44 Patienten der "Pseudokontrollgruppe" waren bis zu dem Zeitpunkt, zu dem die Antikoagulantien-Behandlung aus den obengenannten Gründen (vgl. Tab. II) vorzeitig abgebrochen wurde, bis auf zwei Ausnahmen rezidivfrei (vgl. Abb. 3). Unter der Behandlung mit Phenprocoumon betrug die Reinfarktrate für diese Patienten demnach 4,5 %. Im Verlaufe der anschließenden behandlungsfreien Beobachtungszeit traten dagegen 15 Reinfarkte auf, von denen 9 tödlich verliefen. Das bedeutet für die "Pseudokontrollgruppe" eine Reinfarktrate von 34,1 % und eine Rezidivletalität von 60 % (Tab. VIII).

	Pseudo- kontroll- gruppe	davon Reinfarkte	davon verstorben
Anzahl der Pat.	44	15 (= 34,1 %)	9 (= 60,0 %)
Alter z. Zeitp. d. ersten Infarktes	54,5 J.	58,1 J.	60,6 J.
Anteil an Risikopatienten	61,4 %	73,3 %	66,6 %

Tabelle VIII: Reinfarktrate und Rezidivletalität in der "Pseudokontrollgruppe"; ohne Antikoagulantien-Behandlung sind erwartungsgemäß vorwiegend Risikopatienten von einem Reinfarkt betroffen

Hinsichtlich der Altersverteilung finden wir in der "Pseudokontrollgruppe" ein ähnliches Verhalten wie bei den Patienten unter Antikoagulantien-Behandlung: Auch hier waren vorwiegend ältere Patienten von einem Reinfarkt betroffen (n = 11 über 55 Jahre); und unter den 9 Patienten, die im Gefolge des Reinfarktes verstorben sind, befanden sich nur zwei aus der jüngeren Altersgruppe (vgl. Tab. III).

Dagegen lassen Reinfarktrate und Rezidivletalität in der "Pseudokontrollgruppe" aber eine deutliche Abhängigkeit vom Infarktrisiko erkennen, die im Gesamtkollektiv, wie wir oben festgestellt haben (vgl. Tab. III), nicht bestanden hat. Die Patienten, die ohne Antikoagulantien-Behandlung einen Reinfarkt erlitten haben, waren zu 73,3 % mit Risikofaktoren behaftet; unter den Patienten, die an dem Rezidiv verstorben sind, betrug das Infarktrisiko 66,6 % (Tab. VIII).

7. Eine Gegenüberstellung der wesentlichen Ergebnisse unter Antikoagulantien-Behandlung und in der "Pseudokontrollgruppe" zeigt Tabelle IX:

	Patienten unter Antikoagulantien- Behandlung	Pseudo- Kontrollgruppe
Anzahl der Patienten	104	44
Reinfarktrate	13,3 %	34,1 %
Rezidivletalität	47,3 %	60,0 %
Beobachtungszeit	4,0 J.	3,6 J.
Reinfarktrate/ Beobachtungszeit	4,6 %	9,4 %
rezidivfreie Intervalle	36,7 Mon.	16,3 Mon.

Tabelle IX: Reinfarktraten und Rezidivletalität sowie rezidivfreie Intervalle unter der Behandlung mit Phenprocoumon und in der "Pseudokontrollgruppe"

Danach war die Reinfarktrate in der "Pseudokontrollgruppe" etwa doppelt so hoch wie für die Patienten unter Behandlung mit Ihenprocoumon; die Rezidivletalität lag in dieser Gruppe mit 60 % um 27 % über dem Wert der behandelten Patienten. Die Unterschiede in den Reinfarktraten werden noch deutlicher, wenn die für beide Gruppen unterschiedlich langen Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiten mit berücksichtigt werden. Unter gerinnungshemmender Behandlung betrug sie pro Jahr Behandlungsdauer durchschnittlich 4,6 %, während in der "Pseudokontrollgruppe" jährlich 9,4 % aller Patienten ein Infarktrezidiv erlitten (Tab. IX).

Mit der steigenden Frequenz an Reinfarkten verkürzten sich in der "Pseudokontrollgruppe" zudem die Zeiträume, während der die betroffenen Patienten rezidivfrei waren. Nach Absetzen der Behandlung traten die 15 Reinfarkte nach einem mittleren rezidivfreien Intervall von nur 16,3 Monaten (unter Antikoagulantien-Behandlung durchschnittlich 36,7 Monate) auf; in zwei Fällen kam es bereits innerhalb der ersten vier Wochen der behandlungsfreien Zeit zum zweiten Herzinfarkt und für neun Patienten vergingen weniger als zwei Jahre bis zum Auftreten des Infarktrezidivs (Tab. IX, vgl. Abb. 3). Entsprechend läßt die Kurve der kumulativen Reinfarktraten insbesondere im Verlauf des ersten Jahres nach Absetzen der Behandlung einen steilen Anstieg erkennen (Abb. 5). Nach einjähriger Beobachtungszeit betrug die Rezidivrate mit 20 % das Fünffache des Wertes, der bei den behandelten Patienten festzustellen war, die zu diesem Zeitpunkt in 4 % der Fälle einen Reinfarkt erlitten haben; zu allen weiteren Zeitpunkten der insgesamt fünfjährigen Beobachtungsdauer betrug die Häufigkeit an Reinfarkten in der "Pseudokontrollgruppe" ziemlich kontinuierlich das Doppelte der vergleichbaren Werte in der Gruppe der behandelten Patienten.

8. Wie Tabelle III und VIII zeigen, waren die Patienten der "Pseudokontrollgruppe" zum Zeitpunkt ihres ersten Infarktes mit

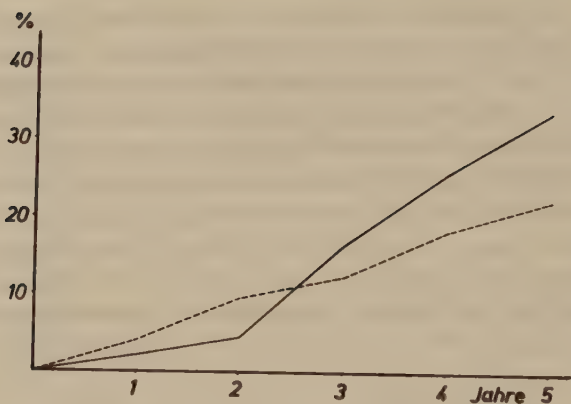


Abbildung 6

Kurven der kumulativen Reinfarktraten für die Patienten unter Behandlung mit Antikoagulantien (----) und die "Pseudokontrollgruppe" unter Berücksichtigung der vorbehandelten Zeit (—)

54,5 Jahren etwa ein Jahr jünger als es dem Durchschnitt aller behandelten Patienten (= 55,6 Jahre) entsprach. Nachdem diese Patienten im Mittel 34,1 Monate behandelt worden waren, betrug ihr Durchschnittsalter zu Beginn des behandlungsfreien Beobachtungszeitraumes, der den oben dargestellten Ergebnissen zu Grunde gelegt wurde, jedoch 57,0 Jahre und lag damit um 1,4 Jahre über dem Durchschnittsalter des zum Vergleich herangezogenen Gesamtkollektivs. Da der Einfluß, den das höhere Durchschnittsalter auf die Reinfarktrate der "Pseudokontrollgruppe" ausgeübt hat, nicht exakt zu bestimmen ist, soll im Folgenden die Zeit, in der die Patienten der "Pseudokontrollgruppe" mit Antikoagulantien behandelt wurden, mit in die Beobachtungszeit einbezogen und so im Ergebnis mit berücksichtigt werden. Unter diesen Voraussetzungen zeigen die Kurven der kumulativen Reinfarktraten beider Gruppen den Verlauf, wie er in Abbildung 6

dargestellt ist:

Es zeigt sich, daß die protektive Wirkung der Antikoagulantien-Behandlung, während der es bei den 44 Patienten der "Pseudo-kontrollgruppe" nur in zwei Fällen zu einem Reinfarkt gekommen war (vgl. Abb. 3), schon sehr kurze Zeit nach Beendigung der gerinnungshemmenden Behandlung verloren ging. Für die Dauer von 2 1/2 Jahren - das entspricht der durchschnittlichen Behandlungszeit - blieb die Reinfarkthäufigkeit in der "Pseudo-kontrollgruppe" deutlich hinter den Vergleichswerten der kontinuierlich behandelten Patienten zurück; nach drei Jahren waren die Werte für die Reinfarktraten in beiden Gruppen gleich groß, und zu allen weiteren Zeitpunkten des insgesamt fünfjährigen Beobachtungszeitraumes lagen sie in der jetzt unbehandelten "Pseudokontrollgruppe" deutlich höher als in der Gruppe der weiter behandelten Patienten (Abb. 6).

9. Während des gesamten Behandlungszeitraumes traten bei den 104 Patienten verschiedene Blutungskomplikationen auf; sie sind in Tabelle X zusammengefaßt:

Lokalisation d. Blutungen	Schweregrad der Blutungen		
	leicht	schwer	davon letal
Respirationstrakt	11	-	-
Intestinaltrakt	9	1	-
Urogenitaltrakt	7	2	1
Zentralnervensystem	-	2	1
Gesamt	27	5	2
	= 25,9 %	= 4,8 %	= 1,9 %

Tabelle X: Blutungskomplikationen bei 104 Patienten unter der Behandlung mit Antikoagulantien

Ganz im Vordergrund standen leichtere Blutungen (Nasenbluten, Haematurien, diffuse Darmblutungen und Haemorrhoidalblutungen), die durch eine Korrektur der QUICK-Werteinstellung unter vorübergehender Reduktion der verabreichten Dosis an Phenprocoumon rasch zu beheben waren. In drei Fällen führten massive Blutungen (Ulkus ventrikuli, apoplektischer Insult, Cystenmiere - vgl. Tab. II) zum vorzeitigen Abbruch der Antikoagulation. Einen Behandlung und zwei Patienten (nach traumatischer Nierenblutung und nach apoplektischem Insult) verstarben im Gefolge der durch die Behandlung mit Phenprocoumon induzierten Gerinnungshemmung (vgl. Abb. 3).

Bezogen auf die Gesamtbehandlungsdauer von 412 Jahren bedeuten die in Tabelle X angegebenen Werte 1 leichte Blutungskomplikation auf 15, 1 schwere auf 82 und 1 letale auf 206 Behandlungsjahre; insgesamt bestand bei den 104 untersuchten Patienten das Risiko eines Blutungszwischenfalles auf 13 Behandlungsjahre.

D I S K U S S I O N

Die Cumarinderivate hemmen kompetitiv als Antagonisten des Vitamin K_1 in der Leberparenchymzelle die mitochondriale Synthese des Prothrombin (Faktor II), des Prokonvertin (Faktor VII), des CHRISTMAS-Faktor (Faktor IX) und des STUART-POWER-Faktor (Faktor X). Neben der unmittelbaren Senkung des Prothrombinspiegels bewirken sie infolgedessen zudem über eine Aktivitätsminderung sowohl der Gewebs- als auch Blutthrombokinasen, die für die katalytische Umwandlung von Prothrombin in Thrombin in Anwesenheit von Konvertin und Calciumionen erforderlich ist, eine Verzögerung der Blutgerinnbarkeit.

Über diese Mechanismen sind die Cumarinderivate in der Lage,

in die Bildung thrombotischer Gefäßverschlüsse dadurch einzugreifen, daß sie die Entwicklung von Gerinnungs- bzw. Fibrinthromben verhindern oder dem weiteren Wachstum kleinerer Gerinnsel entgegenwirken. Die erhöhte Thrombozytenadhaesivität, die als initialer Zündmechanismus bei der Entstehung arterieller Thromben anzusehen ist, oder die Entwicklung plättchenreicher Abscheidungsthromben auf dem Boden von Endothellaesionen werden dagegen durch die Gabe von Cumarinen nicht beeinflusst.

Ein Effekt der Antikoagulantien-Langzeitbehandlung Infarkt-kranker mit dem Ziel der Rezidivprophylaxe ist infolgedessen . nur dann zu erwarten, wenn dem Infarktgeschehen fibrin- oder gerinnungsthrombotische Gefäßobstruktionen zu Grunde liegen. Nun lassen jedoch weder das klinische Bild oder der Verlauf des akuten Infarktes noch die verschiedenen Grund- oder Begleiterkrankungen in vivo sichere Rückschlüsse auf die Pathogenese des einzelnen Myokardinfarktes zu, so daß sich schon aus diesem Grunde Schwierigkeiten bei der Indikationsstellung zur Antikoagulantien-Behandlung ergeben. Darüber hinaus weichen aber auch die Ansichten über die Wertigkeit und die Häufigkeit der unterschiedlichen pathogenetischen Faktoren bei der Entstehung des Myokardinfarktes zum Teil erheblich voneinander ab. Es besteht sicher kein Zweifel über die hervorragende Rolle, die die Arteriosklerose in der Pathogenese des Herzinfarktes spielt; bei 90 % bis 95 % aller davon betroffenen Patienten wird eine koronarsklerose gefunden. Sie allein führt jedoch nur in etwa 25 % der autopsisch untersuchten Fälle in Form der sogenannten stenosierenden Koronarsklerose direkt zum Gefäßverschluß (7), während bei der überwiegenden Anzahl aller Fälle ein anderes Geschehen, z. B. eine Thrombose, hinzukommen muß, das den vollständigen Gefäßverschluß herbeiführt. Aber gerade die Angaben zur Häufigkeit der Koronarthrombose, die für uns im Zusammenhang mit der Antikoagulantien-Behandlung in erster Linie von Interesse ist, schwanken bei den verschie-

denen Autoren zwischen 9 und 95 % (4,7,8,9,27,29), wobei die große Differenz auf Unterschiede in der Sektionstechnik und in der Zusammensetzung des Krankengutes zurückgeführt wird (7). Bei der großen Variationsbreite, mit der ein thrombotischer Verschuß der Herzkrankgefäße im Zusammenhang mit einem Herzinfarkt vorgefunden wird, müssen die Untersuchungen, die sich mit dem Wert der Langzeitbehandlung Infarktkranker mit Antikoagulantien auseinandersetzen, notwendigerweise zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (1, 4, 11, 12, 14, 15, 16, 23, 26, 27, 31, 33, 34, 35, 46).

Versucht man, an Hand der Angaben aus der sehr umfangreichen zu diesem Problem erschienenen Literatur zu einer Beurteilung der Effektivität der Antikoagulantien-Behandlung zu kommen, so stößt man neben den wenig faßbaren und damit sicher uneinheitlichen pathologisch-anatomischen Voraussetzungen auf eine weitere Schwierigkeit, die darin besteht, daß die einzelnen Arbeiten von der Methodik her unterschiedlich und häufig nicht exakt definiert angelegt sind und so keine vergleichbaren Ansatzpunkte bieten. Eine Übersicht von GIFFORD und FEINSTEIN (16), die 32 Antikoagulantien-Studien auf die Einhaltung bestimmter Kriterien hin überprüft haben, zeigt, daß nur bei 25 % der Autoren klare Angaben zu den Parametern zu finden sind, die zu der Diagnose "Myokardinfarkt" oder "Reinfarkt" geführt haben. Bei den meisten Gemeinschaftsstudien fehlen eine standardisierte Basistherapie sowie einheitliche Maßstäbe für die Quantität der durchgeführten gerinnungshemmenden Behandlung. Große Probleme ergeben sich auch bei der Anlage einer derartigen Studie als Doppelblindversuch; sie bestehen insbesondere bei der Zusammenstellung von Kontrollgruppen, die hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der Häufigkeit von "koronaren Risikofaktoren" mit der Gruppe der behandelten Patienten in vollem Umfange vergleichbar sein müssen. Neben der strengen Randomisierung der untersuchten Gruppen ist schließlich auch eine klare Terminierung der Behandlungs- und Beobachtungszeiten von Bedeutung, die häufig nicht eindeutig

abgegrenzt sind oder so stark voneinander differieren, daß eine Gegenüberstellung der einzelnen Ergebnisse nicht oder nur bedingt möglich ist (16, 20, 23).

Bisher sind nur wenige Arbeiten erschienen, die den genannten Voraussetzungen entsprechen und einer eingehenden statistisch-methodischen Überprüfung standhalten. Zu ihnen gehören die Studien von ASPENSTRÖM und Mitarbeiter (1), BJERKELUND (3), LOELIGER und holländischer Thrombosedienst (27, 28), MANCHESTER (31) sowie MEUWISSEN und Mitarbeiter (35). Auf Grund der Ergebnisse dieser Autoren und verschiedener anderer Arbeiten (2, 4, 11, 12, 26, 42, 46), die im Ansatz nicht so perfekt erscheinen, aber verwertbare Anhaltspunkte liefern, lassen sich folgende Aussagen über den Wert der Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien machen:

1. Nach einem Myokardinfarkt vermag eine konsequent durchgeführte gerinnungshemmende Behandlung die Rezidivrate im Vergleich zu unbehandelten Patientengruppen deutlich zu senken; die Ergebnisse sind zum Teil statistisch hoch signifikant (1, 27, 28, 31).
2. Hinsichtlich der Letalitätsquote im Gefolge des Herzinfarktes lassen sich in beiden Gruppen ebenfalls Unterschiede feststellen, die zwar statistisch nicht eindeutig zu sichern sind, aber für eine Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien sprechen (31, 35).
3. Eine Senkung der Reinfarktrate und auch der Rezidivletalität durch die gerinnungshemmende Behandlung ist vor allem in den ersten zwei Jahren nach dem Infarkt ereignis zu erwarten; die Angaben zu den Behandlungszeiten mit nachweisbarer protektiver Wirkung der Antikoagulantien schwanken jedoch erheblich - wohl im Gefolge der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten (1, 27, 31) - und eine Begrenzung nach oben ist für die Durchführung der Behandlung bisher nicht definiert (20).

4. Der Erfolg der Antikoagulantien-Behandlung Infarktkranker ist im Wesentlichen von der Kontinuität und der Intensität der durchgeführten Gerinnungshemmung abhängig (27, 28).
5. Das Alter der Patienten scheint für die Behandlung ebenfalls von Bedeutung zu sein, nachdem die Ergebnisse vor dem 55. bis 60. Lebensjahr eine ausgeprägtere protektive Wirkung der Antikoagulation gegenüber Infarktrezidiven erkennen lassen als in den höheren Altersgruppen (31); dennoch erscheint eine Altersbegrenzung der Antikoagulantien-Behandlung weder erforderlich noch sinnvoll (20).
6. Die Komplikationen der Antikoagulantien-Behandlung - es handelt sich in erster Linie um Blutungen verschiedener Lokalisation - fallen qualitativ und quantitativ nicht ins Gewicht und bieten damit keine Argumente gegen die Durchführung der gerinnungshemmenden Behandlung bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten haben (8, 12, 20).

An Hand einer Sammelstatistik der Ergebnisse von 17 Autoren der Weltliteratur, wie sie in Tabelle XI wiedergegeben ist, läßt sich der Nutzen der Antikoagulantien-Behandlung, gemessen an der Rezidivneigung und der Letalität Infarktkranker mit und ohne gerinnungshemmende Behandlung, eindrucksvoll belegen. Die Mängel, die verschiedenen der aufgeführten Studien in statistischer und methodischer Hinsicht sicher anhaften, verlieren an Gewicht, wenn man den Vorteil berücksichtigt, den eine derartige Sammelstatistik durch die größeren Fallzahlen mit sich bringt. Im Gegensatz zu den Zusammenstellungen anderer Autoren (11, 12) wurden in vorliegendem Falle nur solche Arbeiten in die Untersuchung mit aufgenommen, in denen die Früh Todesfälle nach dem ersten Infarkt, deren Anzahl von zahlreichen Faktoren unabhängig von der Antikoagulantien-Behandlung bestimmt wird, nicht berücksichtigt wurden. Damit ist gewährleistet, daß von den Ergebnissen einer echten Langzeitbehandlung gesprochen werden kann.

		REINFARKTRATE		LETALITÄT	
		behandelte Patienten	unbehandelte Patienten	behandelte Patienten	unbehandelte Patienten
BAYER	(2)	±	-	21,0 %	41,0 %
BJERKELUND	(3)	22,0 %	40,0 %	20,0 %	36,0 %
BREDDIN	(6)	-	-	13,4 %	35,7 %
HAAN	(11)	9,9 %	34,8 %	9,1 %	35,6 %
HARVALD	(14)	35,1 %	39,0 %	21,3 %	24,1 %
HILDEN	(15)	-	-	23,0 %	25,0 %
HONEY	(18)	-	-	16,3 %	35,4 %
LEHMAIN	(25)	-	-	18,1 %	26,4 %
LEODOLTER	(26)	8,0 %	9,3 %	6,0 %	44,0 %
LOELIGER	(27)	1,2 %	8,7 %	4,8 %	7,2 %
NEUWISSEN	(35)	7,3 %	10,0 %	1,4 %	11,4 %
PEZOLD	(37)	-	-	9,0 %	18,0 %
POPPER	(38)	-	-	25,0 %	32,0 %
SUZMAN	(42)	8,5 %	27,3 %	7,0 %	33,0 %
WEINREICH	(46)	2,9 %	19,3 %	12,6 %	35,7 %
WOLLHEIM	(48)	-	-	19,5 %	30,4 %
WRIGHT	(50)	-	-	16,0 %	23,4 %
Sammelstatistik					
Fallzahl:	1245	12,7 %			
	1349		25,5 %		
	4128			16,2 %	
	3897				30,1 %

Tabelle XI: Sammelstatistik zur Effektivität der Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien unter Verwendung von 17 Arbeiten aus der Weltliteratur. Es wurden nur Studien herangezogen, in denen die Früh Todesfälle nach dem ersten Infarkt nicht berücksichtigt wurden

wie die Tabelle zeigt, ist das Risiko, einen Reinfarkt zu erleiden, für die Patienten unter Behandlung mit Antikoagulantien mit 12,7 % nur halb so groß wie für die unbehandelten Vergleichsgruppen (= 25,5 %); Ähnliche Verhältnisse lassen auch die Letalitätsquoten mit 16,2 % bzw. 30,1 % erkennen. Die in vorliegender Studie für die mit Phenprocoumon behandelten Patienten ermittelte Reinfarktrate liegt mit 18,3 % (vgl. Tab. III) etwa in der Mitte zwischen den Werten für die behandelten und die unbehandelten Patienten der Sammelstatistik. Es ist sicher nicht möglich, daraus auf das Maß an Effektivität zu schließen, mit der die untersuchten 104 Patienten mit Antikoagulantien behandelt wurden, zumal, wenn man berücksichtigt, daß die Einzelwerte zur Reinfarkthäufigkeit beiden verschiedenen Autoren für die behandelten Patienten zwischen 1,2 % und 35,1 % und für die unbehandelten zwischen 8,7 % und 40,0 % schwanken. Die eigenen Ergebnisse sind infolgedessen weder im Vergleich mit den Daten der angeführten Sammelstatistik noch für sich allein dazu geeignet, eine Aussage über den Wert der gerinnungshemmenden Behandlung nach Herzinfarkt zu machen. Da andererseits im Rahmen der eigenen Untersuchungen eine unmittelbar vergleichbare Gruppe unbehandelter Patienten nicht zur Verfügung steht, sollen in die folgenden Überlegungen die Ergebnisse mit einbezogen werden, die durch die Beobachtungen an der sogenannten "Pseudokontrollgruppe" zustandegekommen sind.

Dazu ist es jedoch zunächst erforderlich, kurz auf die Problematik einzugehen, die eine derartige Vergleichsgruppe als methodisches Mittel für die Beurteilung der resultierenden Ergebnisse mit sich bringt. Die "Pseudokontrollgruppe" setzt sich aus 44 Patienten zusammen, die aus unterschiedlichen Gründen (vgl. Tab. II) vorzeitig von der Antikoagulantien-Behandlung abgesetzt werden mußten, in der Folgezeit aber kontinuierlich weiter beobachtet werden konnten. Zu Beginn des behandlungsfreien Beobachtungszeitraumes sind diese Patienten nach einer mittleren Behandlungsdauer

von 34,1 Monaten mit einem Durchschnittsalter von 57,0 Jahren etwa 1 1/2 Jahre älter als das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des ersten Infarktes und damit zu Beginn der Behandlung mit Phenprocoumon. Diese Altersdifferenz muß für die "Pseudokontrollgruppe" als prognostisch ungünstiger Faktor aufgefaßt werden, auch wenn der Einfluß des Alters auf die prospektive Reinfarktinzidenz nicht sicher faßbar ist. Ferner weist diese Gruppe eine hohe allgemeine Morbidität auf durch interkurrente Erkrankungen ($n = 5$) sowie Komplikationen der Antikoagulantien-Behandlung ($n = 3$), die zum Abbruch der Behandlung führten, und deren prognostische Bedeutung hinsichtlich der Reinfarktrate ebenfalls schwer abzuschätzen ist. Schließlich handelt es sich bei diesen Patienten insofern um ein "aussortiertes" Kollektiv, als sie zum großen Teil durch ihre Unzuverlässigkeit in der Einnahme der verordneten Medikamente, insbesondere des Phenprocoumon, auffielen; die mangelhafte QUICK-Werteinstellung in 16 Fällen ist damit zu erklären, und die dadurch hervorgerufenen Schwankungen in der induzierten Hypokoagulabilität können eine verstärkte Reinfarkt-Gefährdung der betroffenen Patienten darstellen (4, 5, 13, 27, 46). Zusammen mit der relativ geringen Anzahl der untersuchten Patienten lassen die angeführten Punkte statistisch haltbare Ergebnisse bei der Betrachtung der "Pseudokontrollgruppe" sicher nicht zu; dennoch erscheint es für eine qualifizierende Beurteilung der Antikoagulantien-Behandlung nicht bedeutungslos zu sein, wie sich Reinfarktrate und Letalität einer Patientengruppe unter gerinnungshemmender Behandlung und nach Absetzen dieser Therapie zueinander verhalten.

Während die 44 Patienten der "Pseudokontrollgruppe" unter der Behandlung mit Phenprocoumon bis auf zwei Ausnahmen rezidivfrei waren (Reinfarktrate unter Antikoagulantien-Behandlung = 4,5 %), traten im Verlaufe des behandlungsfreien Beobachtungszeitraumes 15 Reinfarkte auf, so daß sich eine Reinfarktrate von 34,1 % ergibt. Damit beträgt die Reinfarkthäufigkeit in der "Pseudokontrollgruppe" etwa das Doppelte des Wertes, der für die Patienten

unter der gerinnungshemmenden Behandlung ermittelt wurde ($n = 18,3 \%$); wir finden also eine Reduktion der Infarkt-rezidive um etwa 50 % durch die Antikoagulantien-Behandlung, wie sie auch die Ergebnisse der oben genannten Sammelstatistik erkennen lassen. Diese Übereinstimmung mit den Werten statistisch gesicherter Vergleichsstudien aus der Weltliteratur bleibt auch dann erhalten, wenn man die unterschiedlich langen Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiten in den beiden Gruppen mit berücksichtigt; pro Jahr Behandlungsdauer betrug die durchschnittliche Rezidivhäufigkeit 4,6 %, während in der "Pseudokontrollgruppe" jährlich 9,4 % aller Patienten einen Reinfarkt erlitten (vgl. Tab. IX und Abb. 5). Während der gerinnungshemmenden Behandlung verstarben 9 der 104 Patienten in ursächlichem Zusammenhang mit einem Infarktrezidiv (Letalität = 8,6 %) und in der "Pseudokontrollgruppe" mit nur 44 Patienten verlief für ebenfalls 9 Patienten der Reinfarkt letal (Letalität = 20,4 %), so daß sich auch gemessen an der Sterblichkeit im Postinfarktstadium die vorliegenden Ergebnisse mit den Angaben aus der Sammelstatistik vergleichen lassen.

Bemerkenswerte Rückschlüsse auf den Nutzen der Antikoagulantien-Behandlung lassen sich darüber hinaus auch aus dem unterschiedlichen Verhalten der Rezidivletalität, der Sterblichkeit unter den Patienten mit einem Reinfarkt, in den beiden Gruppen ziehen. Während in der "Pseudokontrollgruppe" 9 von den 15 Patienten mit einem Reinfarkt, also 60 %, im Gefolge des Rezidivs verstorben sind, betrug die Rezidivletalität in der Gruppe der behandelten Patienten nur 47,3 %. Das Ereignis eines Reinfarktes besitzt demnach unter der Behandlung mit Antikoagulantien eine günstigere Prognose, zumindest im Hinblick auf die Letalität im akuten oder subakuten Stadium der Myokardschädigung. Dieses Ergebnis stimmt mit zahlreichen Beobachtungen überein, die die erfolgreiche Verabreichung von Heparin, Cumarinderivaten und anderen Antikoagulantien in unmittelbarem Zusammenhang mit einem akuten Herzinfarkt bestätigen konnten (1, 19, 27, 28, 31, 35). Man darf annehmen, daß Größen- und Tiefenausdehnung des

Reinfarktes - es handelt sich hierbei in der Regel um Nachschübe im alten Infarktbereich (24) - zu begrenzen sind, wenn durch eine Verzögerung der plasmatischen Gerinnungskette, wie sie die Verabreichung von Cumarinderivaten bewirkt, das appositionelle Wachstum der Gerinnungsthromben verhindert wird und die Beeinträchtigung der koronaren Strombahn auf die primär bestehenden lokalen Gefäßwandalterationen beschränkt bleibt. An Hand pathologisch-anatomischer Befunde sind diese Vorstellungen zu belegen (1, 27, 35).

An Hand der Ergebnisse, die uns die "Pseudokontrollgruppe" liefert, lassen sich noch weitere Feststellungen treffen, die für die Beurteilung der Antikoagulantien-Behandlung von Bedeutung sind. Betrachtet man die Kurven der kumulativen Reinfarktraten, wie sie in Abbildung 6 für die "Pseudokontrollgruppe" (unter Berücksichtigung der vorbehandelten Zeit, um die "Belastung" durch das fortgeschrittene Lebensalter auszugleichen) und für die behandelten Patienten dargestellt sind, so ist zu erkennen, daß die protektive Wirkung der Behandlung mit Phenprocoumon, während der es bei den 44 Patienten der "Pseudokontrollgruppe" nur in zwei Fällen zu einem Reinfarkt gekommen ist, schon sehr kurze Zeit nach Beendigung der gerinnungshemmenden Behandlung verlorengeht: Lediglich für die Dauer von 2 1/2 Jahren - das entspricht der durchschnittlichen Behandlungsdauer - bleibt die Reinfarkthäufigkeit in der "Pseudokontrollgruppe" deutlich hinter den Vergleichswerten der kontinuierlich behandelten Patienten zurück; nach drei Jahren sind die Werte für die Reinfarktrate in beiden Gruppen gleich groß, und zu allen weiteren Zeitpunkten des insgesamt fünfjährigen Beobachtungszeitraumes liegen sie in der jetzt unbehandelten "Pseudokontrollgruppe" deutlich höher als in der Gruppe der weiter behandelten Patienten. Das Verhalten der Reinfarktraten in den beiden beschriebenen Gruppen läßt den Schluß zu, daß durch die Langzeitbehandlung Infarktkranker mit Antikoagulantien das Risiko, ein

Rezidiv zu erleiden, für die Zeit von mindestens fünf Jahren zu mindern ist. MALL und TILBNER (12) sowie KOLLER (23) kommen zu ähnlichen Feststellungen, und auf Grund der Untersuchungen, die LOELIGER angestellt hat, ist ein Nutzen dieser Behandlung sogar für die Zeit von acht Jahren und mehr mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen (27). Eine zeitliche Begrenzung der prophylaktischen Gabe von Antikoagulantien, etwa auf ein oder zwei Jahre, wie sie von verschiedenen Autoren vorgeschlagen wird (8, 16, 31), erscheint infolgedessen nicht gerechtfertigt.

Wie wir aus den Kurven der Abbildungen 5 und 6 weiter entnehmen können, steigt die Reinfarktrate im ersten Jahr nach Beendigung der Behandlung besonders steil an. In zwei Fällen der beobachteten Gruppe kam es bereits innerhalb der ersten vier Wochen der behandlungsfreien Zeit zum zweiten Herzinfarkt und für neun Patienten verging weniger als ein Jahr bis zum Auftreten des Infarktrezidivs; insgesamt ereigneten sich die 15 Reinfarkte in der "Pseudokontrollgruppe" nach einem mittleren rezidivfreien Intervall von nur 16,7 Monaten. Diese Ergebnisse lenken die Aufmerksamkeit auf ein weiteres, für die Durchführung der gerinnungshemmenden Behandlung bedeutungsvolles Phänomen, das als sogenannter "Reboundeffekt" von mehreren Autoren beschrieben wurde (1, 5, 12, 14, 22, 41). Danach kommt es nach abrupter Beendigung der Antikoagulantien-Behandlung zu einer erhöhten Thrombosebereitschaft infolge einer überschießenden Prothrombinaktivität, die sich in Form von Reinfarkten oder anderen thrombembolischen Komplikationen äußern kann. Als Folge einer derartigen reaktiven Hyperkoagulabilität können mit großer Wahrscheinlichkeit die beiden Infarktrezidive in der "Pseudokontrollgruppe" aufgefaßt werden, die zwei und vier Wochen nach Absetzen der Antikoagulantien-Behandlung beobachtet wurden. Daraus ergibt sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren (5, 12, 14, 22) die Konsequenz, die gerinnungs-

hemmende Behandlung, wenn dies notwendig wird, ausschleichend zu beenden: In der Praxis hat es sich bewährt, zunächst innerhalb von vier Wochen das verabreichte Medikament stufenweise auf die Hälfte der therapeutischen Dosis zu reduzieren und dann im Verlauf der folgenden vier bis sechs Wochen die erreichte Einzeldosis in immer größer werdenden Intervallen zu verordnen (12); in Einzelfällen kann dies stationär erfolgen, um im Bedarfsfalle thrombembolischen Komplikationen durch die Applikation von Heparin vorbeugen zu können.

In ähnlicher Weise, wie das plötzliche Absetzen der gerinnungshemmenden Behandlung über den beschriebenen "Reboundeffekt" ein erhöhtes Risiko für den einzelnen Patienten darstellt, sind auch Patienten mit stark schwankenden Gerinnungswerten, wie sie während der Antikoagulation-Behandlung durch unterschiedliche Einflüsse (Unzuverlässigkeit in der Einnahme von Medikamenten, zusätzliche Applikation bestimmter Pharmaka, interkurrente Erkrankungen u. d. dgl.) hervorgebracht werden können, nach Ansicht zahlreicher Autoren in besonderem Maße durch Reinfarkte oder andere thrombotische Komplikationen gefährdet (4, 5, 13, 27, 46). Aber nicht nur die Kontinuität, sondern auch die Intensität der Gerinnungshemmung ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Langzeitbehandlung Infarktkranker, wie LOELIGER eindrucksvoll nachweisen konnte (27): Er hat die Reinfarktraten der behandelten Gruppen verschiedener Autoren in % ihrer Kontrollgruppen ausgedrückt und mit der jeweils erreichten Intensität der Gerinnungshemmung (Thrombotest-Werte in %) korreliert und dabei feststellen können, daß bei einer Einstellung im therapeutischen Bereich von 7 - 12 % (entsprechend 15 - 30 % Thromboplastinzeit nach QUICK) optimale Ergebnisse hinsichtlich der Senkung der Reinfarktrate zu erzielen sind. So konnte er in seinen eigenen Untersuchungen bei 94 % aller Gerinnungswerte im therapeutisch geforderten Bereich eine Reduktion der Rezidivquote auf

15 % des in der Kontrollgruppe festgestellten Wertes ermitteln, während Studien mit einem geringeren Anteil optimaler Gerinnungswerte lediglich eine Verminderung der Rezidivneigung auf 50 % oder sogar darüber aufwiesen. Hier lassen sich die Ergebnisse unserer Untersuchungen einordnen, die bei einem Anteil von 62,6 % aller QUICK-Werte im optimalen Bereich (vgl. Abb. 1) eine Abnahme der Reinfarktrate um 50 % gegenüber der "Pseudo-kontrollgruppe" nachweisen (vgl. Tab. IX). Zusammen mit anderen Autoren, die bei vergleichbarer Effektivität der von ihnen durchgeführten Antikoagulantien-Behandlung (vgl. Sammelstatistik Tab. XI) Werte zwischen 69 % (24) und 76 % (4) für den Anteil optimaler Gerinnungswerte in ihren Arbeiten angeben, können wir damit die Aussagen LOELLIGERS bestätigen.

Der Versuch, in vorliegender Studie eine Abhängigkeit der Effektivität der Antikoagulantien-Behandlung von der Intensität der Gerinnungshemmung nachzuweisen, ergibt in zwei Gruppen mit qualitativ unterschiedlicher Antikoagulation zunächst keinerlei Differenzen hinsichtlich Reinfarktrate und Rezidivletalität (Vgl. Tab. V). Dieser scheinbare Widerspruch zu den vorausgegangenen Ausführungen klärt sich jedoch auf, wenn man den Altersunterschied in den Vergleichsgruppen berücksichtigt, die Ergebnisse nicht summarisch, sondern in zwei Altersgruppen betrachtet (vgl. Tab. VI).

Dabei zeigt sich, daß unter entsprechenden Voraussetzungen (Gruppen gleichen Alters und Reduktion der Ergebnisse auf einheitliche Behandlungszeiten) eine konsequent durchgeführte gerinnungshemmende Behandlung das Reinfarktrisiko erheblich zu senken vermag; in der jüngeren Altersgruppe beträgt die Reinfarktrate pro Jahr Behandlungsdauer unter optimaler Gerinnungshemmung 1,2 % und unter unzureichender QUICK-Wertenote 1,6 %, in der Gruppe der über 55-jährigen Patienten liegen die entsprechenden Werte bei 5,2 % und 7,2 %. Diese Ergebnisse zeigen ganz deutlich, daß nur durch eine ausreichend intensive Verzögerung

der Blutgerinnbarkeit die Erwartungen zu erfüllen sind, die an die Langzeitbehandlung Infarktkranker mit Antikoagulantien geknüpft werden, und bestätigen so die Beobachtungen LOELIGERS und anderer Autoren.

Sie lassen aber auch erkennen, daß neben der Qualität der Antikoagulation das Alter der Patienten eine wichtige Rolle für den zu erwartenden Nutzen der Behandlung Infarktkranker mit gerinnungshemmenden Medikamenten spielt. Es ist offenbar so, daß die Effektivität der Antikoagulantien-Behandlung, gemessen an Reinfarktrate und Rezidivletalität, mit zunehmendem Alter geringer wird, wie auch die Untersuchungen anderer Autoren zeigen (3, 27, 35). Daraus sollte jedoch nicht der Schluß gezogen werden, jenseits einer bestimmten Altersgrenze - in diesem Zusammenhang wird in der Regel das 55. bis 60. Lebensjahr genannt - bei Infarktpatienten auf die Möglichkeit einer medikamentösen Rezidivprophylaxe mit Antikoagulantien zu verzichten. Denn wie aus den Angaben der Tabelle VII hervorgeht, führt eine unzureichende INR-Werteinstellung in der Gruppe der älteren Patienten zwar zu einer wesentlich stärkeren Verkürzung des durchschnittlichen rezidivfreien Intervalls, als dies in der jüngeren Altersgruppe der Fall ist; unter optimaler Gerinnungshemmung sind aber für beide Altersgruppen etwa gleiche Zeiträume bis zum Auftreten des Reinfarktes festzustellen. Dies spricht zusammen mit den vorgenannten Ergebnissen (Tab. VI) dafür, daß bei älteren Patienten auch durch eine konsequente und ausreichend intensive gerinnungshemmende Behandlung die Häufigkeit an Reinfarkten nicht so deutlich zu senken ist wie in der Gruppe der jüngeren Patienten, ihr Auftreten jedoch hinausgezögert und ihr Verlauf prognostisch günstiger gestaltet werden können.

Es wird immer wieder die Frage gestellt, ob mit Ausnahme der Kontraindikationen alle Patienten nach einem Herzinfarkt mit Antikoagulantien behandelt werden sollen, oder ob eine differen-

zierte (nach sogenannten poor-risk- und good-risk-Fällen) Indikationsstellung möglich ist. An Hand der eigenen Beobachtungen läßt sich über die Bedeutung der sogenannten "koronaren Risikofaktoren" -berücksichtigt wurden Hypertonie, Hyperlipoproteinaemie, Hyperurikaemie und Diabetes mellitus - für die Indikationsstellung zur Antikoagulantien-Behandlung folgende Aussage machen: Während unter der Behandlung mit Phenprocoumon Reinfarktrate und insbesondere Rezidivletalität überraschenderweise für die Patienten ohne "koronare Risikofaktoren" deutlich höher waren als für die Patienten, die mit einem oder mehreren der genannten Risikofaktoren behaftet waren (Tab. IV), ließen Rezidivhäufigkeit und Letalität in der "Pseudokontrollgruppe" die zu erwartende Abhängigkeit vom Infarktrisiko erkennen. Daraus ist zu folgern, daß die Antikoagulantien-Behandlung bei Patienten mit erhöhtem Infarktrisiko infolge einer Hypertonie oder entsprechender Stoffwechselerkrankungen, bei denen neben lokalen Gefäßwandschäden auch Veränderungen der Blutgerinnbarkeit von Bedeutung für die Pathogenese stenosierender Gefäßprozesse sind, eine besondere Effektivität besitzt. Eine nach Schwerpunkten differenzierte Therapie bestimmter Patientengruppen läßt sich allein aus diesen Beobachtungen jedoch sicher nicht ableiten.

Vielmehr sollte bei den aufgezeigten positiven Ergebnissen der Antikoagulantien-Behandlung und bei abschließender Berücksichtigung ihrer geringen Nebenwirkungs- und Komplikationsraten (vgl. Tab. X) jeder Patient, bei dem dies möglich ist, dieser Form der medikamentösen Reinfarktprophylaxe zugeführt werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Im Rahmen einer katamnestischen Studie wurden bei 104 männlichen Patienten, die zwischen 1962 und 1973 nach einem Herzinfarkt mit Phenprocoumon behandelt wurden, Untersuchungen zur Effektivität der Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien angestellt.

1. unter der Behandlung mit Phenprocoumon betrug die Reinfarktrate 18,3 % und die Rezidivletalität 47,3 %.
2. In einer Gruppe von 44 Patienten, die vorzeitig von der gerinnungshemmenden Behandlung abgesetzt werden mußten, in der anschließenden behandlungsfreien Zeit jedoch kontinuierlich weiter beobachtet werden konnten ("Pseudokontrollgruppe"), betrug die Reinfarktrate 34,1 % und die Rezidivletalität 60,0 %.
3. Die vergleichende Betrachtung des zeitlichen Auftretens der Reinfarkte an Hand der Kurven der kumulativen Reinfarktraten für die "Pseudokontrollgruppe" und die Gruppe der behandelten Patienten läßt erkennen, daß die protektive Wirkung der Antikoagulantien-Behandlung sehr rasch nach Absetzen der Therapie verlorengeht. Auf Grund der festgestellten Ergebnisse läßt sich ein Nutzen der Antikoagulantien-Behandlung für die Dauer von wenigstens fünf Jahren ableiten.
4. In zwei Fällen traten Reinfarkte innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der gerinnungshemmenden Behandlung auf; sie werden als sogenannter "Reboundeffekt" gedeutet.
5. Die Effektivität der Antikoagulantien-Behandlung ist in erster Linie von der Kontinuität und der Intensität der durchgeführten Gerinnungshemmung abhängig; dies läßt sich besonders deutlich bei den Patienten unter 55 Jahren an Hand der geringeren Rezidivneigung bei optimaler INR-Werteinstellung nachweisen; in der Gruppe der älteren Patienten, die insgesamt eine höhere Reinfarktrate aufweist, ist diese Beobachtung weniger stark ausgeprägt.
6. Komplikationen, die im Verlaufe der Antikoagulantien-Behandlung auftreten können - es handelt sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle um leicht beherrschbare Blutungen

- spielen im Vergleich zum Nutzen ihrer Anwendung eine untergeordnete Rolle und können nicht als Argument gegen die gerinnungshemmende Behandlung nach einem Herzinfarkt angeführt werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ASPENSTRÖM, G. and K. LÖNSBÄR-RENGSTEN:
Acta med. Scand. 176, 563 (1964)
2. LAYER, C., A. MARING und J.M. SCHMITT-ROUDE:
Dtsch. med. Wschr. 80, 892 (1955)
3. BJERREKLEND, C. F.:
Acta med. Scand. Suppl. 330, 158 (1957)
4. BORCHGREVINK, C. F.:
Acta med. Scand. Suppl. 359, 6 (1960)
5. BÖRINGER, U.:
Ther. d. Gegenw. 9, 1248 (1970)
6. BREDDIN, K.:
Med. Welt 35, 1900 (1957)
7. DEUTSCH, E.:
Kurse ärztl. Fortbild. 13, 201 (1963)
8. DEUTSCH, E.:
Wien. klin. Wschr. 81, 421 (1969)
9. EIRLICH, J. C. and Y. SHINOHARA:
Circulation 26, 711 (1962)
10. GLUECK, H.J., H.W. RYDER and P. JASSERMANN:
Circulation 13, 884 (1956)
11. HAAN, D. und V. TILSNER:
Med. Welt 16, 1383 (1965)
12. HAAN, D. und V. TILSNER:
Med. Welt 16, 1432 (1965)
13. HARTERT, H.:
Ärzt. Prax. 21, 1165 (1969)

14. HARVARD, B., T. HILDEN and E. LUND:
Lancet II, 626 (1962)
15. HILDEN, T., H. IVERSEN, F. RAASCHOU and M. SCHWARTZ:
Lancet II, 327 (1961)
16. HELGARD, P.:
Münch. med. Wschr. 113, 1411 (1971)
17. HJORT, P. F. and K. MOLNE:
Acta med. Scand. 176, 693 (1964)
18. HONEY, G. E. and S. C. TRUELOVE:
Lancet I, 1209 (1957)
19. HOPE, W.:
Zahnärztliche Welt 78, 977 (1969)
20. JAENECKE, J.:
Antikoagulantien- und Fibrinolytherapie.
Thieme, Stuttgart (1971) S. 75
21. JÜRGENS, J.:
Internist 1, 242 (1960)
22. KOLLER, F.:
Schweiz. med. Wschr. 25, 769 (1962)
23. KOLLER, F.:
Internist 10, 8 (1969)
24. KUBICEK, F. und E. PRASCHL:
Wien. klin. Wschr. 80, 813 (1968)
25. LEHMANN, M. und A. DÖNHAARDT:
Z. Kreisf.-Forsch. 49, 133 (1960)
26. LEODOLTER, I., W. HEIL und L. FRANK:
Münch. med. Wschr. 113, 1169 (1971)
27. LOELIGT, E. A., A. HENSEL, F. KROES, L.M. VAN DIJK,
N. FELLEIS, M. DE JONGE and H. C. HEIMER:
Acta med. Scand. 182, 549 (1967)

28. LOELIGER, E. A.:
Ther. d. Gegenw. 12, 1324 (1973)
29. LOELIGER, E. A.:
Wien. klin. Wschr. 73, 917 (1961)
30. MACKENNON, J.:
Practitioner 202, 222 (1960)
31. MANCHESTER, B.:
Angiology 15, 19 (1964)
32. MATIS, P.:
Ärztl. Forsch. 7, 298 (1953)
33. McMICHAEL, J. and E.H.O. PARRY:
Lancet II, 991 (1960)
34. McMICHAEL, J.:
Schweiz. med. Wschr. 92, 763 (1962)
35. MEUWISSEN, O. J. A. T., A. C. VERNORN, O. COHEN,
F. L. J. JORDAN and P. A. ROELANDS:
Acta med. Scand. 186, 361 (1969)
36. OMRE, P. A.:
In: ZURSCHNERT, L. und H.A. THIES:
Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien.
Schattauer, Stuttgart (1964) S. 47
37. PEMOLD, F.A.:
Therapiewoche 11, 99 (1960)
38. POPPER, L. und F. K. FEIRS:
Wien. klin. Wschr. 73, 421 (1961)
39. ROOS, J. and I. E. VAN JOOST:
Acta med. Scand. 178, 129 (1965)
40. ROOS, J.:
Z. ges. inn. Med. 21, 2112 (1966)

41. SALLER, S.:
Wien. med. Wschr. 112, 889 (1962)
42. SUZMAN, M. M., H. D. RUSKIN and B. GOLDBERG:
Circulation 12, 338 (1955)
43. SCHNUTZLER, R. und W. A. MÜLLER:
In: ZUKSCHWERT, L. und H. A. THIES:
Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien.
Schattauer, Stuttgart (1964) S. 133
44. SCHNUTZLER, R.:
Med. Welt 21, 467 (1970)
45. VIGAN, L. M.:
Geriatrics 22, 89 (1967)
46. WEINREICH, J., M.H. HÖRDER, K. TIETJEN und U. GAEDKE:
Dtsch. med. Wschr. 92, 1003 (1967)
47. MONTZEN, H.:
Ther. d. Gegenw. 8, 1614 (1969)
48. WOLLHEIM, E.:
Dtsch. med. Wschr. 81, 2080 (1956)
49. WRIGHT, I. S., C. D. MARPLE and D. F. BECK:
Amer. Heart J. 36, 801 (1948)
50. WRIGHT, I. S.:
Lancet II, 654 (1962)

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. C. Korth
für die freundliche Überlassung des
Themas und die Übernahme des Referates
zu danken.

Lebenslauf

Am 20. September 1948 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Edwin R U S S und seiner Ehefrau Hedwig, geborene Nüßlein, in Baunach bei Bamberg geboren.

1954 wurde ich an der Volksschule in Baunach eingeschult.

1958 wechselte ich an das humanistische Kaiser-Heinrich-Gymnasium in Bamberg über, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Ich beschloß, Medizin zu studieren und schrieb mich im Wintersemester 1967/68 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen ein. Hier legte ich im Wintersemester 1969/70 die ärztliche Vorprüfung ab.

Am 30. Juli 1973 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen der Medizinischen Fakultät ab.

Im Anschluß daran arbeitete ich als Medizinalassistent ein halbes Jahr auf der chirurgischen Abteilung im Städtischen Krankenhaus Bad Aibling/Obb., weitere 6 Monate auf der medizinischen Abteilung im Kreiskrankenhaus Lichtenfels.

Am 30. September 1974 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Zur Zeit leiste ich meine Wehrpflicht als Stabsarzt bei der Bundeswehr in Lüneburg ab.

Baunach, den 1. Juli 1975

